



Applicant(s):	Biao JIANG et al.	Group Art Unit: To be assigned
Serial No.	10/551,770	Examiner: To be assigned
Filing Date:	October 3, 2005	Customer No.
For:	AN AMINO ALCOHOL LIGAND AND ITS USE IN PREPARATION OF CHIRAL PROPARGYLIC TERTIARY ALCOHOLS AND TERTIARY AMINES VIA ENANTIO- SELECTIVE ADDITION REACTION	26694 PATENT TRADEMARK OFFICE
Atty. Docket No.	37137-224303	

April 10, 2006

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Applicants submit herewith certified copies of the Priority Application Nos.

03116192.8 filed on April 4, 2003 and 03117026.9 filed May 16, 2003 in China, from which the subject application claims priority under 35 U.S.C. § 119.

No fee is believed to be due. Should any fee be required, please charge the same to.

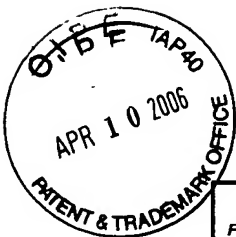
Deposit Account No. 22-0261 and notify Applicants' attorney.

Respectfully submitted,

Date: April 10, 2006

Manz.

Manni Li (Reg. No. 57,400)
Venable LLP, P.O. Box 34385
Washington, D.C. 20043-9998
Tel.: (202)-344-4000
Telefax: (202)-344-8300



USPTO REC'D PCT/PTO 10 APR 2006 PCT

PTO/SB/17 (12-04v2)

Approved for use through 7/31/2006. OMB 0651-0032

U.S. Patent and Trademark Office; U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no person are required to respond to a collection of information unless it displays a valid OMB control number.

FEE TRANSMITTAL For FY 2006		Complete if Known	
Effective on 12/08/2004. Fees pursuant to the Consolidated Appropriations Act, 2005 (H.R. 4818).		Application Number	10/551,770
		Filing Date	October 3, 2005
		First Named Inventor	Biao Jiang
		Examiner Name	To be assigned
		Art Unit	To be assigned
		Attorney Docket No.	37137-224303
<input checked="" type="checkbox"/> Applicant claims small entity status. See 37 CFR 1.27			
TOTAL AMOUNT OF PAYMENT	(\$)	0.00	

METHOD OF PAYMENT (check all that apply)	
<input type="checkbox"/> Check	<input type="checkbox"/> Credit Card
<input type="checkbox"/> Money Order	<input type="checkbox"/> None
<input type="checkbox"/> Other (please identify):	
<input checked="" type="checkbox"/> Deposit Account	Deposit Account Number: 22-0261
	Deposit Account Name: Venable LLP
For the above-identified deposit account, the Director is hereby authorized to: (check all that apply)	
<input type="checkbox"/> Charge fee(s) indicated below	<input type="checkbox"/> Charge fee(s) indicated below, except for the filing fee
<input checked="" type="checkbox"/> Charge any additional fee(s) or underpayment of fee(s) under 37 CFR 1.16 and 1.17	<input checked="" type="checkbox"/> Credit any overpayments

FEE CALCULATION (All the fees below are due upon filing or may be subject to a surcharge.)							
1. BASIC FILING, SEARCH, AND EXAMINATION FEES							
	FILING FEES		SEARCH FEES		EXAMINATION FEES		
		<u>Small Entity</u>		<u>Small Entity</u>		<u>Small Entity</u>	
Application Type	Fee (\$)	Fee (\$)	Fee (\$)	Fee (\$)	Fee (\$)	Fee (\$)	Fees Paid (\$)
Utility	300	150	500	250	200	100	
Design	200	100	100	50	130	65	
Plant	200	100	300	150	160	80	
Reissue	300	150	500	250	600	300	
Provisional	200	100	0	0	0	0	
2. EXCESS CLAIM FEES							
						Fee (\$)	Small Entity Fee (\$)
Fee Description							
Each claim over 20 (including Reissues)						50	25
Each independent claim over 3 (including Reissues)						200	100
Multiple dependent claims						360	180
Total Claims		Extra Claims	Fee (\$)	Fee Paid (\$)	Multiple Dependent Claims		
- 20 or HP		x			Fee (\$)	Fee Paid (\$)	
HP = highest number of total claims paid for, if greater than 20.							
Indep. Claims		Extra Claims	Fee (\$)	Fee Paid (\$)			
- 3 or HP		x					
HP = highest number of total claims paid for, if greater than 3.							
3. APPLICATION SIZE FEE							
If the specification and drawings exceed 100 sheets of paper (excluding electronically filed sequence or computer listings under 37 CFR 1.52(e)), the application size fee due is \$250 (\$125 for small entity) for each additional 50 sheets or fraction thereof. See 35 U.S.C. 41(a)(1)(G) and 37 CFR 1.16(s).							
Total Sheets	Extra Sheets	Number of each additional 50 or fraction thereof	Fee (\$)	Fee Paid (\$)			
- 100 =	/50	(round up to a whole number) x					
4. OTHER FEE(S)							
Non-English Specification, \$130 fee (no small entity discount)						Fees Paid (\$)	
Other (e.g., late filing surcharge):							

SUBMITTED BY		
Signature		Registration No. (Attorney/Agent) 57,400
Name (Print/Type)	Manni Li	Telephone 202-344-1100
		Date April 10, 2006

This collection of information is required by 37 CFR 1.136. The information is required to obtain or retain a benefit by the public which is to file (and by the USPTO to process) an application. Confidentiality is governed by 35 U.S.C. 122 and 37 CFR 1.14. This collection is estimated to take 30 minutes to complete, including gathering, preparing, and submitting the completed application form to the USPTO. Time will vary depending upon the individual case. Any comments on the amount of time you require to complete the form and/or suggestions for reducing this burden, should be sent to the Chief Information Officer, U.S. Patent and Trademark Office, U.S. Department of Commerce, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450. DO NOT SEND FEES OR COMPLETED FORMS TO THIS ADDRESS. SEND TO: Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450.

If you need assistance in completing the form, call 1-800-PTO-9199 and select option 2.



证 明

本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本

申 请 日： 2003.04.04
申 请 号： 03116192.8
申 请 类 别： 发明
发明创造名称： 手性氨基醇配体及其在端炔对亚氨的不对称加成中的应用

申 请 人： 中国科学院上海有机化学研究所

发明人或设计人： 姜标、司玉贵

CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT

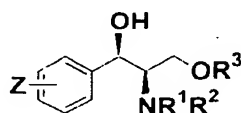
中华人民共和国
国家知识产权局局长

2006 年 3 月 2 日



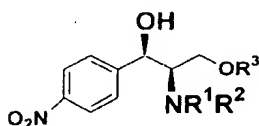
权 利 要 求 书

1. 一种手性氨基醇配体，具有如下结构通式：



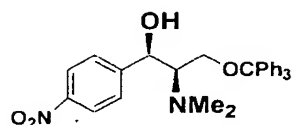
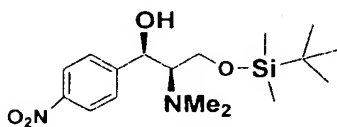
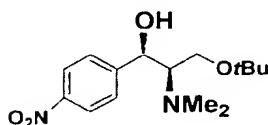
其中 R^1, R^2 是氨基保护基, R^3 是氧保护基; Z 是 H、吸电子基团或推电子基团。

2. 如权利要求 1 所述的配体，具有如下结构通式：

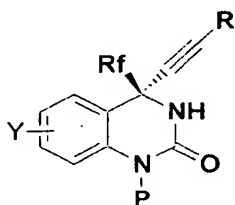


其中 R^1, R^2, R^3 如权利要求 1 所述。

3. 如权利要求 1 所述的配体，具有如下结构通式：



4. 权利要求 1 的配体在不对称合成中的应用，其特征是用于合成如下结构手性化合物的工艺：



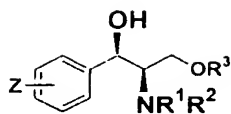
其中 P 是 H 或氨基保护基, Rf 是含氟烷基, R 是三烷基硅基、烷基、环烷基或者芳基, Y 是 H、吸电子基团或推电子基团。。

5. 如权利要求 1 或 4 所述，其特征是所述的氨基保护基包括烷基、取代烷基、苄基、取代苄基或 N-三烷基硅基保护基，所述的氧保护基包括烷基、取代烷基、苄基、取代苄基或 O-三烷基硅基保护基，所述的烷基或苄基上的取代基包括苯基、萘基、卤代、硝基、 $C_1 \sim C_3$ 羟基、 $C_1 \sim C_3$ 羟烷基、 $C_1 \sim C_3$ 烷氧基、CN，所述的吸电子基团为卤代、 CH_3O 、OH、 NO_2 、 CF_3 、 CH_3SO_2 或者 $CH_3CH_2SO_2$ ，所述的推电子基团为烷基。

6. 如权利要求 4 所述的工艺，其特征是包括如下步骤：

(a) 将手性配体 (1R, 2R)-2-N,N-取代-1-取代苄基-3-O-取代-1-丙醇，具有如下结

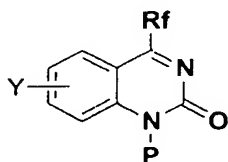
构



其中 R^1, R^2, R^3 ; Z 如权利要求 1 所述;

与端炔以及金属盐混合于一种有机溶剂中, 所述的端炔为 $H-C\equiv C-R$, R 如前所述, 再加入有机碱;

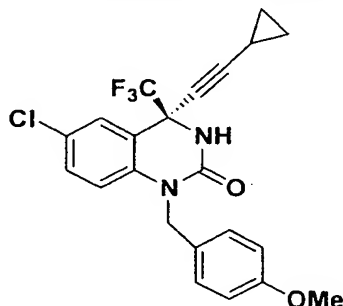
(b) 加入有如下结构的底物进行反应



式中 P 是 H 或者氨基保护基, Rf 是含氟烷基, Y 如权利要求 4 所述。

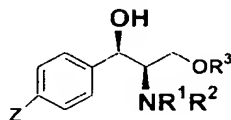
7. 如权利要求 6 所述的工艺, 其特征是反应后加入质子源淬灭反应, 分离得到产物, 手性配体通过碱中和水相再萃取进行回收使用。

8. 如权利要求 6 所述工艺, 其特征是用于合成如下结构手性化合物



包括如下步骤:

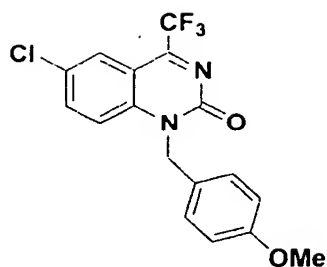
(a) 将手性配体 (1R, 2R)-2-*N,N*-取代-1-(4-取代苯基)-3-*O*-取代-1-丙醇, 具有如下结构



其中 R^1, R^2 是氨基保护基, R^3 是氧保护基; Z 是 H, Cl, Br, CH_3SO_2 或者 NO_2 ;

与端炔以及 $Zn(II)$ 盐或 Cu 盐混合于有机溶剂中, 所述的端炔为 $H-C\equiv C-R$, R 如前所述, 再加入有机碱;

(b) 加入有如下结构的底物



(c) 加入质子源淬灭反应;

(d) 分离得到产物, 水相碱中和回收配体。

9. 如权利要求 6 所述工艺, 其中有机碱、配体与底物亚氨的反应摩尔配比为 1-4: 0.1-3: 1;

10. 如权利要求 6 所述工艺, 所述的金属盐为包括 ZnCl_2 , ZnBr_2 , ZnF_2 , ZnI_2 , $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, $\text{Zn}(\text{SO}_3\text{CF}_2\text{H})_2$, CuCl_2 , CuBr_2 , $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, CuCl , CuBr , $\text{Cu}(\text{OTf})$, CuI 在内的 $\text{Zn}(\text{II})$ 或 Cu 盐中的一种, 所述有机碱为 N 原子上含有孤对电子的胺。

说明书

手性氨基醇配体及其在端炔对亚氨的不对称加成中的应用

技术领域

本发明涉及一种新的手性配体及其用于端炔对亚氨的不对称加成的用途。

背景技术

人体免疫系统缺陷病毒(HIV, Human immunodeficiency virus)易发生突变,这会导致耐药性的产生。众所周知,已经有一些转移酶抑制剂药物被发现且用于HIV及类似病的治疗,比如 azidothymidine or AZT。DPC 961 和 DPC 083 是第二代 HIV 非核苷类转移酶抑制剂(NNRTIs, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors),与已经上市的转移酶抑制剂药物 Efavirenz (SustivaTM)相比有更强的活性。DPC-961 和 DPC 083 目前正在临床研究测试(*Journal of Medicinal Chemistry* vol.43, NO.10, 2000, 2019-2030)。

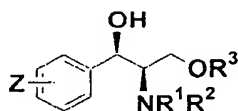
已经有些方法被用于 DPC 961 和 DPC 083 的合成。这些已经报道的方法合成 DPC 961 和 DPC 083 是通过非对映体的分步重结晶拆分或着是通过底物控制的非对映选择性 1,4-加成,这些方法均需要采用手性辅基(*Journal of Organic Chemistry* vol.68, no.3, 2003, 754-761; *Tetrahedron Letter* vol.41, 2000, 3015-3019)。最近, WO 2001070707 报道了一个手性配体控制的不对称加成方法用于合成 DPC961。然而在该方法中需使用大大过量的手性配体和大大过量的强碱(lithium alkyl 和 LHMDs),且反应需在零下 20 度进行,条件苛刻,不易工业化。

发明内容

本发明要解决的问题是提供一类新的手性配体。

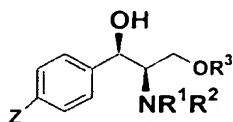
本发明还要解决的问题是提供上述配体用于不对称合成的应用,用于端炔对亚胺的不对称加成,产物的高光学活性及非常温和的反应条件使该工艺具有很好的工业化前景。尤其是用于直接合成光学活性的 DPC 961 和 DPC 083 的前体的工艺的应用,即通过新的手性配体氨基醇参与的炔铜或炔锌对三氟甲基亚氨中间体的不对称加成而生成产物叔氨,该化合物经简便的转化即生成产物 HIV 转移酶抑制剂药物 DPC961 和 DPC 083。

本发明提供了一类新的手性配体(1R, 2R)-2-N,N-取代-1-取代苯基-3-O-取代-1-丙醇,其结构通式如下:

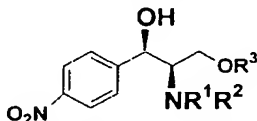


其中 R¹, R² 是氨基保护基, R³ 是氧保护基; Z 是 H, 吸电子基团或推电子基团。所述的吸电子基团推荐为卤代、CH₃O、OH、NO₂、CF₃、CH₃SO₂ 或者 CH₃CH₂SO₂, 所述的推电子基团推荐为烷基尤其是 C₁~C₂₀ 的烷基, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基, 尤其推荐 Z 为 H, Cl, Br, CH₃SO₂ 或者 NO₂。

推荐 R^1 、 R^2 =Me.; Z =NO₂, 进一步推荐 R^1 = R^2 = Me; Z =NO₂; R^3 = *t*Bu
 尤其推荐 R^1 、 R^2 =Me; Z =NO₂; R^3 = *t*-Butyldimethylsilyl 或 Tr
 推荐的手性配体为如下结构的化合物:

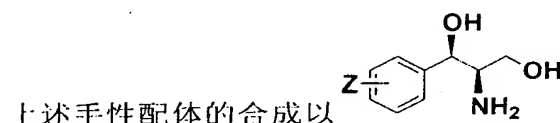
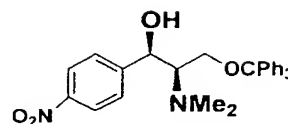
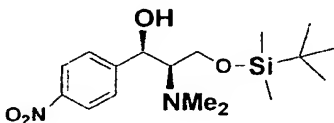
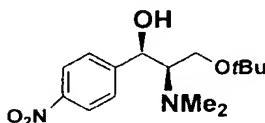


进一步推荐的手性配体为如下结构的化合物:



其中 R^1 , R^2 , R^3 如前所述, 进一步推荐 R^1 = R^2 = Me.

尤其推荐的手性配体为如下结构的化合物

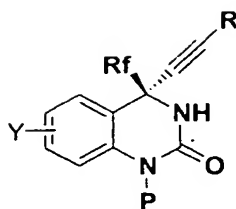


上述手性配体的合成以 为原料经过常规的上保护基方法进行

行保护得到 。上保护基的方法参照 T. W. Greene *et al.*, Protective

groups in Organic Synthesis 3rd Ed. John Wiley 1999。例如 中的 2 位氨基可以在有机溶剂中先用相应的脂肪醛或芳香醛缩合再用还原剂还原实现氨基的保护, 其中还原剂例如甲酸、NaBH₄、KBH₄ LiAlH₄ 或 Pd/C 等; 或者用 R¹X 或 R²X 在有机溶剂中和碱的作用下进行氨基保护, 其中 X 为卤素; 用异丁烯在酸催化下实现端羟基的叔丁基保护, 或者用 R³Cl 实现端羟基的 R³ 保护, 得到上述配体; 上述反应条件为常规的反应条件, 所述的碱为无机碱或有机碱, 例如 K₂CO₃、Na₂CO₃、NaOH、KOH、NEt₃ 等。所述的有机溶剂例如: 醇、卤代烷烃、醚等。具体例如, 用甲醛和甲酸回流可以实现氨基双甲基保护, 用苯甲醛缩合再用 NaBH₄ 还原可以实现氨基的苄基保护。

本发明提供了上述手性配体的应用, 用于不对称加成反应, 包括用于端炔对亚胺的不对称加成。具体来说, 可以用于不对称合成具有如下结构化合物的工艺:



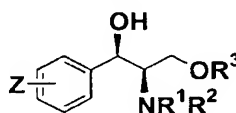
式中 Y 是 H、吸电子基团或推电子基团，所述的吸电子基团推荐为卤代、CH₃O、OH、NO₂、CF₃、CH₃SO₂ 或者 CH₃CH₂SO₂，所述的推电子基团推荐为烷基尤其是 C₁~C₂₀ 的烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基，进一步推荐 Y 为 H、Cl、Br、CH₃SO₂、CH₃CH₂SO₂、NO₂ 或者 F，尤其推荐 Y 为 Cl 或者 F。

P 是 H 或者氨基保护基，

R_f 是含氟烷基，推荐为 C₁-C₂₀ 的含氟烷基，进一步推荐为 C₁-C₄ 的含氟烷基，R 是三烷基硅基，芳基、烷基或者环烷基，推荐为 C₁-C₂₀ 的烷基或环烷基，进一步推荐为 C₁-C₄ 的烷基或环丙烷，所述的芳基推荐为苯基、萘基、取代苯基、含 N、S 或 O 的杂芳基例如吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡喃基等；

包括如下步骤：

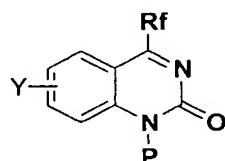
(a) 将手性配体 (1R,2R)-2-N,N-取代-1-取代苯基-3-O-取代-1-丙醇，具有如下结构



式中 R¹, R², R³; Z 如前所述；

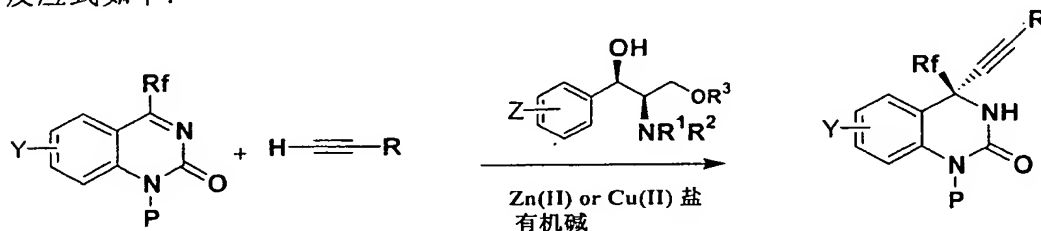
与一种端炔以及金属盐混合于有机溶剂中，再加入有机碱，所述的端炔为 H—C≡C—R，R 如前所述；

(b) 加入如下结构的底物



式中 Y、P、R_f 如前所述；

反应式如下：



反应推荐加入质子源淬灭反应，然后分离得到产物。所述的质子源推荐饱和氯化铵水溶液，水，稀或者浓盐酸，或者柠檬酸水溶液。

上述方法中配体与底物亚氨的反应摩尔配比推荐为 0.1-3:1，进一步推荐为

0.5-3: 1, 尤其推荐为 1.2-1.5: 1。

上述方法中金属盐与底物亚氨的反应摩尔配比推荐为 0.1-3: 1, 进一步推荐为 0.5-3: 1, 尤其推荐为 1.2-1.5: 1。

上述方法中配体与端炔的摩尔比推荐为 0.1- 3:1, 进一步推荐为 0.5-3: 1, 尤其推荐为 1.2-1.5: 1。

所述的金属盐推荐为锌盐或铜盐, 进一步推荐为 Zn(II) 或 Cu 盐, 更进一步推荐为 ZnCl_2 , ZnBr_2 , ZnF_2 , ZnI_2 , $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, $\text{Zn}(\text{SO}_3\text{CF}_2\text{H})_2$, CuCl_2 , CuBr_2 , $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, CuCl , CuBr , CuI , CuOTf , 尤其推荐为 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ 或者 $\text{Zn}(\text{SO}_3\text{CF}_2\text{H})_2$ 。

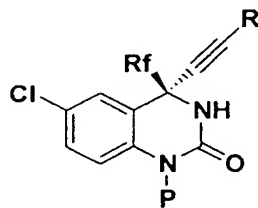
有机碱推荐为氮原子上含有孤对电子的胺, 进一步推荐 $\text{MeN}i\text{Pr}_2$, HNEt_2 , NiPr_3 , Pyridine, piperidine, EtNiPr_2 , NBu_3 , NEt_3 , 尤其推荐为 NEt_3 。

有机碱与底物亚氨的反应摩尔配比 1- 4: 1, 推荐为 3: 1

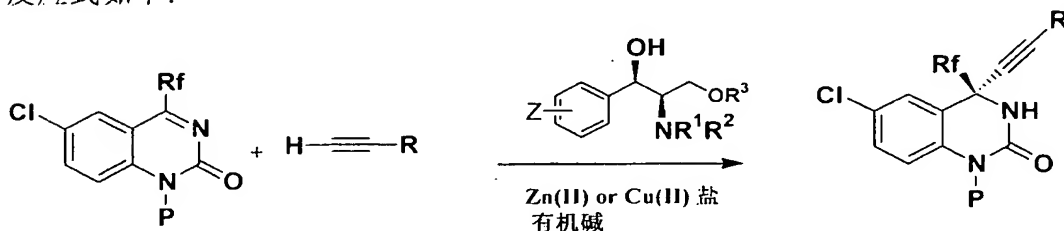
上述方法中有机溶剂推荐为非质子性溶剂或醚, 进一步推荐为 THF, dioxane, Et_2O , benzene, DME, toluene, n-hexane, and cyclohexane 或者它们的混合物, 尤其推荐的溶剂为甲苯。

上述方法中反应温度为 0°C 与 100°C 之间, 推荐为 0°C 与 50°C , 尤其推荐反应温度为 $20\sim 40^\circ\text{C}$ 。

推荐本发明的配体用于不对称合成具有如下结构化合物的工艺:

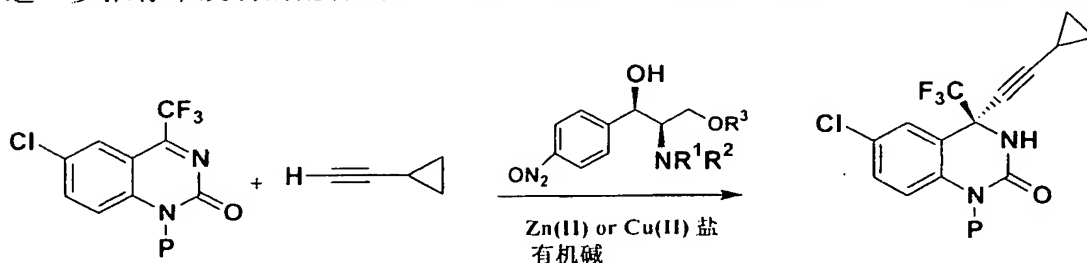


反应式如下:

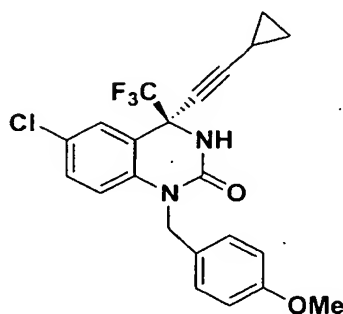


式中 P, Rf 如前所述:

进一步推荐本发明的配体用于不对称合成如下结构化合物的工艺, 反应式如下:

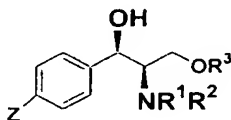


尤其推荐本发明的配体应用于合成如下结构化合物的工艺



包括如下步骤:

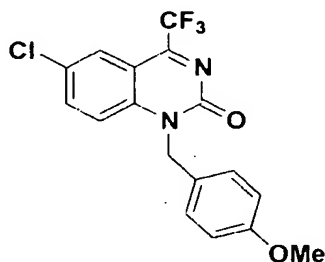
(a) 推荐在 20~40℃ 时, 将手性配体 (1R, 2R)-2-*N,N*-取代-1-(4-取代苯基)-3-*O*-取代-1-丙醇, 具有如下结构



其中 R^1, R^2 是氨基保护基, R^3 是氧保护基; R^1, R^2 推荐为甲基, R^3 推荐为叔丁基, Z 推荐为 H, Cl, Br, CH_3SO_2 或者 NO_2 ;

与端炔以及 $Zn(II)$ 盐或 Cu 盐混合于有机溶剂中, 推荐溶于非质子性溶剂, 再加入一种有机碱, 其中端炔如前所述, 推荐为环丙基乙炔, 铜盐或二价锌盐推荐为三氟甲磺酸锌, 质子性溶剂推荐为甲苯, 有机碱推荐为三乙胺,

(b) 加入有如下结构的底物, 推荐反应 10 小时,



(c) 加入质子源淬灭反应;

(d) 分离得到产物.

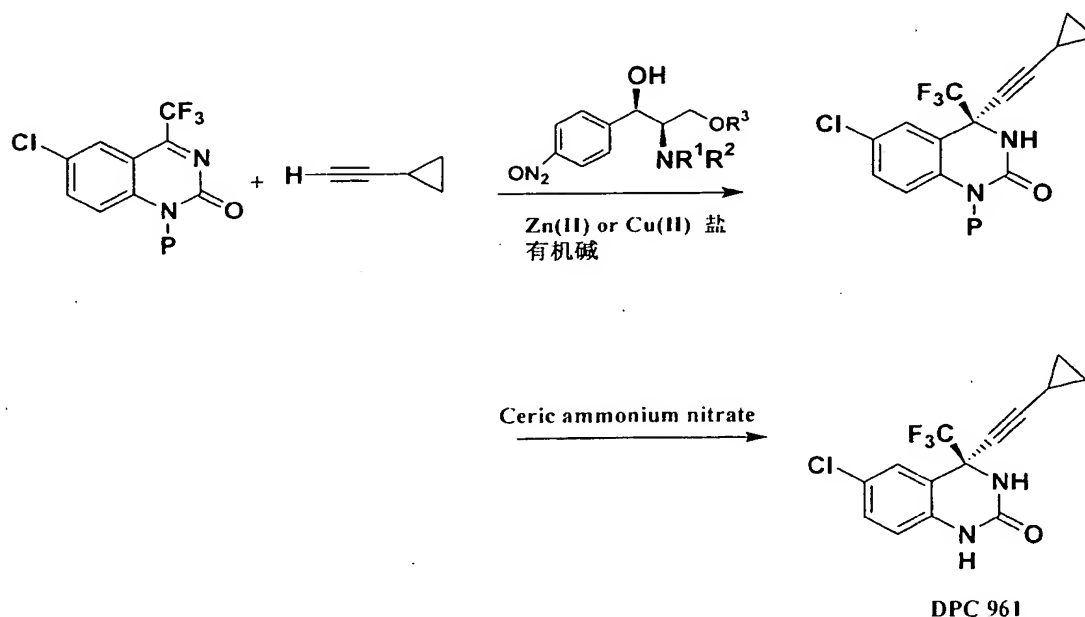
除非另外说明, 本发明所述的烷基指支链或直链的饱和脂肪碳氢官能团; 推荐烷基为 1 到 20 个碳数, 进一步推荐为 1 到 4 碳数的支链或直链的饱和脂肪碳氢官能团, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基等。卤素为氟、氯、溴或碘。

本发明中, R^1 和 R^2 是任何合适的氨基保护基包括但不限于烷基、取代烷基、苄基、取代苄基或 N-三烷基硅基保护基等。上述氨基保护基推荐为 C_1 - C_{20} 的烷基、取代烷基、苄基、取代苄基或 N-三烷基硅基保护基等。所述的烷基或苄基上的取代基推荐苯基、萘基、卤代、硝基、 C_1 ~ C_3 羟基、 C_1 ~ C_3 羟烷基、 C_1 ~ C_3 烷氧基、CN 等。P, R^1 和 R^2 例如 C_1 - C_4 的烷基, 有 C_1 - C_4 的烷基取代或无取代的苄基; 对甲氧基苄基; 对硝基苄基; 对氯苄基; 2,4-二氯苄基; 2,4-二甲氧基苄基; 或 N-三甲基硅基保护基, 其他的氨基保护基参照 T. W. Greene *et al.*, *Protective groups in Organic Synthesis* 3rd Ed. John Wiley 1999, pp. 494-653. 推荐的氨基保护基为对甲氧基苄基。

本发明中, P 是 H 或者任何合适的氨基保护基, 氨基保护基如上所述。

本发明中, R^3 是任何合适的氧保护基包括但不限于烷基、取代烷基、苄基、取代苄基或 O-三烷基硅基保护基等。上述氧保护基推荐为 C_1 - C_{20} 的烷基、取代烷基、苄基、取代苄基或 O-三烷基硅基保护基。所述的烷基或苄基上的取代基推荐苯基、萘基、卤代、硝基、 C_1 ~ C_3 羟基、 C_1 ~ C_3 羟烷基、 C_1 ~ C_3 烷氧基、CN 等。 R^3 例如 C_1 - C_4 烷基、二苯甲基、叔丁基二甲基硅基、有 C_1 - C_4 烷基取代或无取代的苄基、对甲氧基苄基、对硝基苄基、对氯苄基、2,4-二氯苄基、2,4-二甲氧基苄基对甲氧基苄基; 对硝基苄基; 对氯苄基; 2,4-二氯苄基; 2,4-二甲氧基苄基; 或叔丁基二甲基硅基保护基。其他的氧保护基参照 T. W. Greene *et al.*, *Protective groups in Organic Synthesis* 3rd Ed. John Wiley 1999, pp. 17-245. 推荐的氧保护基为叔丁基。

本发明提供的配体可进一步应用于 DPC 961 和 DPC 083 的合成, 合成方法为:



DPC 961 经还原后得到 DPC 083(*Journal of Medicinal Chemistry* vol.43, NO.10, 2000, 2019-2030)。

本发明提供了一种新的配体, 该配体应用于不对称合成, 尤其是通过该配

体参与的炔铜或炔锌对三氟甲基亚氨中间体的不对称加成而生成产物炔丙氨, ee 值高达 99%, 产物的高光学活性及非常温和的反应条件以及反应中的手性配体可很方便回收重复使用, 这些优点使该工艺具有很好的工业化前景。该化合物经简便的转化即生成产物 HIV 移酶抑制剂药物 DPC961 和 DPC 083。

以下实施例有助于理解本专利但不限于此范围。

实施例 1

(1R, 2R)-2-*N,N*-二甲氨基-3-对硝苯基-1, 3-丙二醇的制备:

参照文献 Jiang, B.; Chen, Z. L.; Tang, X. X. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3451. 合成

实施例 2

(1R, 2R)-3-叔丁氧基-2-*N,N* 二甲氨基-1-对硝苯基-1-丙醇的制备:

0-5 °C 下, 将浓硫酸 0.8g 滴加入(1R, 2R)-2-*N,N*-二甲氨基-3-对硝苯基-1, 3-丙二醇(1.8 g, 7.5mmol)的 CH₂Cl₂ (20mL)溶液中。保持 0-5 °C 下通入异丁烯气体一个小时。再滴加入浓硫酸 0.2g, 混合物回到室温剧烈搅拌反应 5-7h 并且连续通入异丁烯气体。混合物冷到 0-5°C 加入饱和 K₂CO₃ 溶液。有机相干燥 (Na₂SO₄) 浓缩后重结晶纯化得配体 1.44 g (65%). mp 100.0 – 101.3 °C; $[\alpha]_D^{20} = +23.5$ (c, 1.00, CHCl₃); FTIR (KBr) 3333, 2972, 1606, 1523, 1357, 1197, 861 cm⁻¹; ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.59 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.34 (dd, *J* = 3.0 Hz, and 9.9 Hz, 1H), 3.21 (dd, *J* = 6.5 Hz, and 10 Hz, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.47 (s, 6H), 1.06 (s, 9H); ¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃) δ 150.6, 147.6, 128.46, 123.49, 73.3, 70.3, 69.8, 56.0, 41.8, 27.4; MS (EI) *m/e* 223(M⁺-73, 3), 209 (21), 144 (68), 88 (100), 71 (10), 57 (31); Anal. calcd. for C₁₅H₂₄N₂O₄: C, 60.81; H, 8.11; N, 9.46. Found: C, 60.72; H, 8.26; N, 9.14.

实施例 3

(1R, 2R)-3-叔丁基二甲基硅氧基-2-*N,N* 二甲氨基-1-对硝苯基-1-丙醇的制备:

(1R, 2R)-2-*N,N*-二甲氨基-3-对硝苯基-1, 3-丙二醇(1.946g, 8.1mmol) 溶解于 CH₂Cl₂(30mL), 0°C 下加入 TBDMSCl(1.28g, 5.3mmol) 和咪唑(1.4g, 20.6mmol) 混合物搅拌过夜后处理得产品 2.72g. FTIR (KBr) 3344, 2954, 1606, 1525, 1349 cm⁻¹; ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.25-8.20 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.6-7.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.65 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.77-3.6(dd, *J* = 11.3 Hz, 2.7 Hz 1H), 3.5-3.45(dd, *J* = 11.3 Hz, 6.0 Hz 1H), 2.50 (m, 7H), 1.85 (s, 8H), 0.1 (s, 6H); ¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃) δ 150.2, 147.4, 128.0, 123.3, 69.0, 57.1, 41.6, 25.7, 17.9, -5.9; MS (EI) *m/e* 297(M⁺-57, 0.3), 209 (8.2), 202(100). Anal. calcd. for C₁₇H₃₀N₂O₄Si: C, 57.60; H, 8.53; N, 7.90. Found: C, 57.82; H, 8.18; N, 7.77.

实施例 4

(1R, 2R)-3-三苯甲氧基-2-*N,N* 二甲氨基-1-对硝苯基-1-丙醇的制备:

(1R, 2R)-2-*N,N*-二甲氨基-3-对硝苯基-1, 3-丙二醇 (1.946g, 8.1mmol) 溶解于 CH₂Cl₂(50mL), 0°C 下加入三苯基氯甲烷(3.34g, 12mmol) 和三乙氨(2mL) 混合物搅拌过夜后处理得产品 4.8g. FTIR (KBr) 3344, 2954, 1606, 1525, 1349 cm⁻¹; ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.09-8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.36-7.33 (d, *J* = 8.6 Hz,

2H), 7.25-7.17 (m, 5H), 4.27 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.28(dd, $J = 10.2$ Hz, 6.4 Hz 1H), 3.01(dd, $J = 10.7$ Hz, 3.9 Hz 1H), 2.71 (m, 1H), 2.45 (s, 6H), 0.1 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 150.1, 147.6, 143.6, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.4, 128.1, 127.9, 127.8, 127.3, 123.7, 87.7, 70.9, 70.6, 58.6, 41.6

实施例 5

(1R, 2R)-2-*N*-苄基-*N*-甲氨基-3-对硝苯基-1, 3-丙二醇的制备:

(1R, 2R)-2-氨基-3-对硝苯基-1, 3-丙二醇 (2.12g, 10mmol) 和苯甲醛 (1.2g, 10.5mmol) 加入甲醇 (10mL) 中, 再加入 CuSO_4 (0.2g)。混合物回流反应 7hr, 冷却到室温, 过滤, 滤液中加入 THF (10mL)。然后分批加入 NaBH_4 (0.4g)。混合物回流反应 2hr 后冷却, 加入 5% HCl 酸化溶液。用乙醚萃取浓缩, 残余物与 HCHO (10mL) 和 HCOOH (10mL) 回流反应 8hr。冷却, 用 NaOH 中和, CH_2Cl_2 萃取, NaSO_4 干燥, 再重结晶纯化后得 1.2g 产品直接下步反应。

实施例 6

(1R, 2R)-3-叔丁基二甲基硅氧基-2-*N*-苄基-*N*-甲氨基-1-(对硝苯基)-1-丙醇:

(1R, 2R)-2-*N*-苄基-*N*-甲氨基-3-对硝苯基-1, 3-丙二醇 (632mg) 溶解于 CH_2Cl_2 (15mL) 中, 冷至 0°C 下再加入叔丁基二甲基氯硅烷 (300mg, 2mmol) 和咪唑 (136mg, 2mmol)。混合物反应过夜, 后处理得产品 600mg。FTIR (KBr) 3344, 2972, 1606, 1525, 1348 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.38-7.31 (m, 5H), 4.70 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.77-3.55 (m, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.01 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 150.6, 147.6, 138.46, 129.2, 128.8, 128.4, 127.7, 123.69, 70.3, 69.8, 60.1, 58.0, 37.5, 26.0, 18.3, -5.4; MS (EI) m/e 415 ($\text{M}^+ - 15$, 0.9), 278 (100), 91 (73);

实施例 7

(1R, 2R)-3-(三苯基甲氧基)-2-*N*-苄基-*N*-甲氨基-1-(对硝苯基)-1-丙醇:

(1R, 2R)-2-*N*-苄基-*N*-甲氨基-3-对硝苯基-1, 3-丙二醇 (380mg, 1.2mmol) 溶解于 CH_2Cl_2 (15mL) 中, 0°C 下加入三苯基氯甲烷 (334mg, 1.2mmol) 和 Et_3N (0.2mL)。搅拌过夜后分离得产品 500mg。mp $58.0 - 59.3^\circ\text{C}$; FTIR (KBr) 3314, 2926, 1602, 1521, 1346 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.40-7.19 (m, 22H), 4.30 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.33 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 150.6, 147.6, 143.46, 138.2, 129.3, 128.8, 128.7, 128.6, 128.4, 128.0, 127.7, 127.4, 123.7, 87.8, 70.5, 69.8, 60.1, 58.0, 37.0; MS (EI) m/e 406 ($\text{M}^+ - 152$, 24.9), 243 (100); Anal. calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 77.42; H, 6.09; N, 5.02. Found: C, 77.26; H, 6.06; N, 4.65..

实施例 8

(1R, 2R)-3-(三苯基甲氧基)-2-*N*, *N*-二甲氨基-1-(苯基)-1-丙醇的合成

(1R, 2R)-2-*N*, *N*-二甲氨基-1-(苯基)-1, 3-丙二醇 (1.95g, 10mmol) 溶于 CH_2Cl_2 (50mL), 0°C 下加入三苯基氯甲烷 (3.33g, 12mmol) 和三乙氨 (2mL) 室温搅拌过夜后处理得产品 4.0g。FTIR (KBr) 3344, 2954, 1609, 1525, 1349 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.26-7.06 (m, 20H), 4.87 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 10.2$

Hz, 6.4 Hz 1H), 3.51(dd, $J = 10.7$ Hz, 3.9 Hz 2H), 2.80 (m, 1H), 2.38 (s, 6H); $^{13}\text{CNMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 143.6, 138.9, 128-129(16 C), 125.7-126.6(4 C), 84.9, 72.9, 68.6, 69.6, 49.6, 39.6.

实施例 9

(1R, 2R)-3-(三苯基甲氧基)-2-*N,N*-二甲氨基-1-(对甲磺酰基苯基)-1-丙醇的合成

(1R, 2R)-2-*N,N*-二甲氨基-1-(对甲磺酰基苯基)-1,3-丙二醇(5.46g, 20mmol) 溶于 CH_2Cl_2 (80mL), 0°C 下加入三苯基氯甲烷 (6.8g, 25mmol) 和三乙氨(4mL) 室温搅拌过夜后处理得产品 9.10g。FTIR (KBr) 3344, 2954, 1609, 1525, 1349 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.27-7.19 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.12-7.04 (m, 15H), 4.86(d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 10.2$ Hz, 6.4 Hz 1H), 3.56(dd, $J = 10.2$ Hz, 6.4 Hz 2H), 2.94(s, 3H), 2.81(m, 1H), 2.38(s, 6H); $^{13}\text{CNMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 143.8, 143.0, 138.6, 135.0, 129-126(16C), 84.9, 72.9, 69.6, 68.0, 49.6, 41.0, 39.6.

实施例 10

环丙基乙炔对亚氨的加成

25°C 下, 氨基醇配体(1R, 2R)-3-叔丁氧基-2-*N,N*-二甲氨基-1-对硝苯基-1-丙醇 (2.96g, 10mmol) 和 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (3.6g, 10mmol) 溶于甲苯(10mL)中。再加入 NEt_3 (2.1mL, 15mmol)。一小时后加入环丙基乙炔(1.2mL, 12mmol) 和对甲氧基苄基保护的亚氨(3.69g, 10mmol)。混合物 25°C 下反应 10hr。饱和柠檬酸淬灭反应。乙酸乙酯萃取。有机相合并干燥后浓缩得产品(95% 产率, 99.3%ee), 水相用氢氧化钠中和后回收配体。

实施例 11

DPC961 得制备

N-对甲氧基苄基保护的 DPC961(2mmol)溶于 10% aqueous CH_3CN (10mL), 加入硝酸铈铵(4.4g, 8mmol)。 25°C 反应 4 小时。体系用水稀释乙酸乙酯萃取。浓缩后得 DPC961 (80% 产率)。

实施例 12

环丙基乙炔对亚氨的加成

25°C 下, 氨基醇配体(1R, 2R)-3-叔丁基二甲基硅氧基-2-*N,N*-二甲氨基-1-对硝苯基-1-丙醇(3.54g, 10mmol) 和 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (3.6g, 10mmol) 溶于甲苯(10mL)中。再加入 NEt_3 (2.1mL, 15mmol)。一小时后加入环丙基乙炔(1.2mL, 12mmol) 和对甲氧基苄基保护的亚氨(3.69g, 10mmol)。混合物 25°C 下反应 10hr。饱和柠檬酸淬灭反应。乙酸乙酯萃取。有机相合并干燥后浓缩得产品(72% 产率, 99.1%ee)。

实施例 13

环丙基乙炔对亚氨的加成

25°C 下, 氨基醇配体(1R, 2R)-3-三苯基甲氧基-2-*N,N*-二甲氨基-1-对硝苯基-1-丙醇(4.82g, 10mmol) 和 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (3.6g, 10mmol) 溶于甲苯(10mL)中。再加入 NEt_3 (2.1mL, 15mmol)。一小时后加入环丙基乙炔(1.2mL, 12mmol) 和对甲氧基苄

基保护的亚氨(3.69g,10mmol)。混合物 25°C 下反应 10hr。饱和柠檬酸淬灭反应。乙酸乙酯萃取。有机相合并干燥后浓缩得产品(76% yield, 98.0%ee)。

实施例 14

环丙基乙炔对亚氨的加成

25°C 下, 氨基醇配体(1R, 2R)-3-三苯基甲氧基-2-*N*-苄基-*N*-甲基氨基-1-对硝苯基-1-丙醇(5.58g, 10mmol) 和 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (3.6g, 10mmol) 溶于甲苯(10mL)中。再加入 NEt_3 (2.1mL, 15mmol)。一小时后加入环丙基乙炔(1.2mL, 12mmol) 和对甲氧基苄基保护的亚氨(3.69g, 10mmol)。混合物 25°C 下反应 10hr。饱和氯化铵水溶液淬灭反应。乙酸乙酯萃取。有机相合并干燥后浓缩得产品 (80% yield, 51.0%ee)。

实施例 15

环丙基乙炔对亚氨的加成

25°C 下, 氨基醇配体(1R, 2R)-3-三苯基甲氧基-2-*N*-苄基-*N*-甲基氨基-1-对硝苯基-1-丙醇(5.58g, 10mmol) 和 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (3.6g, 10mmol) 溶于甲苯(10mL)中。再加入 NEt_3 (2.1mL, 15mmol)。一小时后加入环丙基乙炔(1.2mL, 12mmol) 和对甲氧基苄基保护的亚氨(3.69g, 10mmol)。混合物 25°C 下反应 10hr。饱和柠檬酸淬灭反应。乙酸乙酯萃取。有机相合并干燥后浓缩得产品(68% 产率, 98.0%ee)。

实施例 16

环丙基乙炔对亚氨的加成

25°C 下, 氨基醇配体(1R, 2R)-3-叔丁基二甲基硅氧基-2-*N,N*-二甲氨基-1-对硝苯基-1-丙醇(354mg, 1mmol) 和 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (0.36g, 1mmol) 溶于甲苯(10mL)中。再加入 NEt_3 (0.21mL, 1.5mmol)。一小时后加入环丙基乙炔(1.2mL, 12mmol) 和对甲氧基苄基保护的亚氨(3.69g, 10mmol)。混合物 25°C 下反应 10hr。稀盐酸淬灭反应。乙酸乙酯萃取。有机相合并干燥后浓缩得产品。(75% 产率, 98.1%ee)。

实施例 17

环丙基乙炔对亚氨的加成

25°C 下, 氨基醇配体(1R, 2R)-3-三苯基甲氧基-2-*N*-苄基-*N*-甲基氨基-1-对硝苯基-1-丙醇(558mg, 1mmol) 和 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (0.36g, 1mmol) 溶于甲苯(10mL)中。再加入 NEt_3 (0.21mL, 1.5mmol)。一小时后加入环丙基乙炔(1.2mL, 12mmol) 和对甲氧基苄基保护的亚氨(3.69g, 10mmol)。混合物 25°C 下反应 10hr。饱和柠檬酸淬灭反应。乙酸乙酯萃取。有机相合并干燥后浓缩得产品 (67% yield, 45%ee)。

实施例 18

叔丁基乙炔对亚氨的加成

25°C 下, 氨基醇配体(1R, 2R)-3-叔丁基二甲基硅氧基-2-*N,N*-二甲氨基-1-对硝苯基-1-丙醇(3.54g, 10mmol) 和 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (3.6g, 10mmol) 溶于甲苯(10mL)中。再加入 HNiPr_2 (2.0mL)。一小时后加入叔丁基乙炔(1.3mL, 12mmol) 和对甲氧基苄基保护的亚氨(3.69g, 10mmol)。混合物 25°C 下反应 10hr。饱和柠檬酸淬灭反应。乙酸乙酯萃取。有机相合并干燥后浓缩得产品(45% yield, 96.5%ee)。

实施例 19

环丙基乙炔对亚氨的加成

25°C 下, 氨基醇配体(1R, 2R)-3-叔丁基二甲基硅氧基-2-*N,N*-二甲氨基-1-对硝苯基-1-丙醇(3.54g, 10mmol) 和 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (3.6g, 10mmol) 溶于甲苯(10L)中。再加入三乙氨(2.0L, 15mol)。一小时后加入环丙基乙炔(1.2L, 12mol) 和对甲氧基苄基保护的亚氨(3.69g, 10mmol)。混合物 25°C 下反应 10hr。饱和柠檬酸淬灭反应。乙酸乙酯萃取。有机相合并干燥后浓缩得产品(90.9% yield, 99.1% ee)

实施例 20

苯乙炔对亚氨的加成

25°C 下, 氨基醇配体(1R, 2R)-3-叔丁氧基-2-*N,N*-二甲氨基-1-对硝苯基-1-丙醇(2.96g, 10mmol) 和 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (3.6g, 10mmol) 溶于 THF(10mL)中。再加入 NEt_3 (2.1mL, 15mmol)。一小时后加入苯乙炔(1.1mL, 12mmol) 和对甲氧基苄基保护的亚氨(3.69g, 10mmol)。混合物 25°C 下反应 10hr。饱和柠檬酸淬灭反应。乙酸乙酯萃取。有机相合并干燥后浓缩得产品(91% yield, 99.0% ee)。

实施例 21

环丙基乙炔对亚氨的加成

25°C 下, 氨基醇配体(1R, 2R)-3-叔丁基二甲基硅氧基-2-*N,N*-二甲氨基-1-对硝苯基-1-丙醇(3.54g, 10mmol) 和 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (3.6g, 10mmol) 溶于甲苯(10mL)中。再加入 NEt_3 (2.1mL, 15mmol)。一小时后加入环丙基乙炔(1.2mL, 12mmol), 混合物 50°C 反应 2hr 再到 25 度, 再加入对甲氧基苄基保护的亚氨(3.69g, 10mmol)。混合物 25°C 下反应 10hr。饱和柠檬酸淬灭反应。乙酸乙酯萃取。有机相合并干燥后浓缩得产品 (81% yield, 97.1% ee)。

实施例 22

环丙基乙炔对亚氨的加成

25°C 下, 氨基醇配体(1R, 2R)-3-叔丁基二甲基硅氧基-2-*N,N*-二甲氨基-1-对硝苯基-1-丙醇(3.54g, 10mmol) 和 ZnBr_2 (2.3g, 10mmol) 溶于甲苯(10mL)中。再加入 NEt_3 (2.1mL, 15mmol)。一小时后加入环丙基乙炔(1.2mL, 12mmol), 混合物 50°C 反应 2hr 再到 25 度, 再加入对甲氧基苄基保护的亚氨(3.69g, 10mmol)。混合物 25°C 下反应 10hr。饱和柠檬酸淬灭反应。乙酸乙酯萃取。有机相合并干燥后浓缩得产品 (31% yield, 63.1% ee)。